

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020331 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 33/16**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, 29/16, 27/54 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09836
- (22) Internationales Anmeldedatum:
3. September 2002 (03.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 42 881.2 3. September 2001 (03.09.2001) DE
101 42 897.9 3. September 2001 (03.09.2001) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): OXYGENE INC. [US/US]; 321 Arsenal Street, Watertown, MA 02472 (US).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WNENDT, Stephan [DE/DE]; Adenauerallee 203, 52066 Aachen (DE). CHAPLIN, David [GB/GB]; 14, Plowden Park, Aston Rowant, Watlington, Oxfordshire OX9 5SX (GB). KUTTLER, Bernd [DE/DE]; Bei den Lindenwiesen 11, 72770 Reutlingen (DE). LORENZ, Günter [DE/DE]; Marienburgerstrasse 8, 72072 Tübingen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/020331 A1

(54) Title: IMPLANTS CONTAINING COMBRETASTATIN A-4

(54) Bezeichnung: IMPLANTATE MIT COMBRETASTATIN A-4

(57) Abstract: The invention relates to implants, in particular intracavernous or intravascular implants, preferably for the treatment or prophylaxis of coronary or peripheral vascular occlusion, strictures or stenosis, in particular for the prophylaxis of restenosis. Said implants contain combretastatin A-4 or combretastatin A-4 phosphate that is chemically bonded in a covalent or non-covalent form or is in a physically fixed form. The invention also relates to a method for producing said implants and the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Implantate, insbesondere intrakavernöse oder intravaskuläre, vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen oder Verengungen bzw. Stenosen, insbesondere zur Prophylaxe von Restenose, die in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthalten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

Implantate mit Combretastatin A-4

Die Erfindung betrifft Implantate, insbesondere intrakavernöse oder intravaskuläre, vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von 10 koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen oder Verengungen bzw. Stenosen, insbesondere zur Prophylaxe von Restenose, die in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form Combretastatin A-4 (im folgenden auch als CA4 bezeichnet) bzw. Combretastatin A-4 Phosphat (im folgenden auch als CA4P bezeichnet) 15 enthalten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

Die Bildung arteriosklerotischer Lesionen in den arteriellen Blutgefäßen ist die zugrundeliegende Krankheit für eine große Bandbreite klinischer Symptome, die von Angina pectoris über Claudicatio intermittens zum 20 Myocardinfarkt und dem ischämischen Schlaganfall reichen; alle basierend auf atheromer Bildung und/oder stenotische Lesionen. Der Begriff stenotische Lesionen bezeichnet die lokale Reduktion des Gefäßlumens auf weniger als 60-70 % seines normalen Durchmessers, was wiederum zu einer deutlichen Reduktion der Versorgung des 25 jeweiligen Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen führt. Obgleich die Pharmakotherapie (Statine, ACE-Inhibitoren, gpIIa/IIIb Blocker und Plasminogen-Aktivatoren) insbesondere im Bereich cardiovasculärer Krankheiten innerhalb der letzten Jahrzehnte gute therapeutische Erfolge gezeigt hat, sind immer noch chirurgische Eingriffe (Bypass-Operationen 30 etc.) bei vielen Patienten notwendig, die ein komplettes ischämisches Krankheitsbild entwickelt haben. Im übrigen sind diese Operationen relativ kompliziert und kostenintensiv und beinhalten das Risiko schwerer Komplikationen.

Um das Entstehen ischämischer Herzkrankheiten zu verhindern, sind minimal invasive chirurgische Verfahren entwickelt worden. Die Erfindung perkutaner transluminaler Herzkranz-Angioplastie (Percutaneous 5 Transluminal Coronary Angioplasty/PTCA) in den späten 70er Jahren war ein großer Durchbruch in der Cardiologie. Bei der PTCA werden aufblasbare Ballons verwendet, die bis zur stenotischen Lesion in den Koronar-Arterien vorgeschoben werden. Diese Ballons werden dann an den jeweiligen Zielpositionen aufgeblasen und erreichen einen Dilatation 10 der stenotischen Region. Ein ähnliches Vorgehen kann auch bei der Dilatation der carotischen oder peripheren Arterien angewandt werden.

Trotzdem wurde bald festgestellt, daß sich bei einem relativ großen Anteil der PTCA-Patienten an den Stellen, die mit dem Ballonkatheter dilatiert 15 worden waren, eine wiederauftretende Stenose entwickelte. Es wurde dabei entdeckt, daß diese sogenannte Restenose durch eine Neubildung der vaskulären Architektur der Gewebebeschichten bedingt ist. Die Einführung röhrenförmiger vaskulärer Metallimplantate, sogenannter Stents, bei der transluminalen Behandlung der Stenose verbesserte die 20 Situation dramatisch. In klinischen Studien (Serruys et al., N. Engl. J. Med. 331 (1994) 489-495) wurde nachgewiesen, daß die Anwendung von Stents an den ballon-dilatierten Stellen das Auftreten der Restenose von ca. 45 % auf ca. 30 % zu senken vermochte. Obgleich dies bereits als 25 signifikante Verbesserung bei der Verhinderung residualer Restenose anzusehen ist, gibt es immer noch einen deutlichen Anreiz für therapeutische Verbesserungen.

Bei detaillierten Studien der Pathophysiologie der Restenose im Stent wurde entdeckt, daß diese sich von der PTCA-induzierten Restenose 30 unterscheidet. Entzündungsreaktionen, Hyperproliferation und die Einwanderung glatter Muskelzellen (smooth muscle cells (SMC's)) sind wichtige Faktoren der Neointima-Bildung, die zur Restenose im Stent

führt. Es wurde im Tier-Rostenose-Model und selbst im menschlichen Gewebe festgestellt, daß die Hyperproliferation der SMC's mit einer Infiltration der Gewebe um die Aussteifungen des Stents durch Macrophagen und T-Zellen (Grewe et al., J. Am. Coll. Cardiol. 35 (2000) 157-63) einhergeht. In Analogie zu anderen klinischen Indikationen, bei denen Entzündungsreaktionen und Hyperproliferation von Zellen eine Rolle spielen und die durch medikamentöse Behandlung kontrolliert werden können, wurde auch versucht, die Restenose durch Pharmakotherapie zu behandeln. Ausgewählte Wirkstoffe wurden entweder oral oder intravenös gegeben oder durch perforierte Katheter an den Wirkort gebracht. Unglücklicherweise vermochte bis dato keiner dieser Wirkstoffe die Restenose entscheidend zu reduzieren (Gruberg et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 9 (2000) 2555-2578).

Die direkte Abgabe von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen von mit Wirkstoff beschichteten Stents scheint die Methode der Wahl zu sein. Tierversuche und erste Ergebnisse klinischer Versuche mit Wirkstoff beschichteter Stents erwecken den Anschein, das eine verzögerte Freisetzung immunsuppressiver oder antiproliferativer Wirkstoffe das Risiko einer Restenose senken kann. Paclitaxel, ein cytostatischer Wirkstoff und Rapamycin, ein immunsuppressiver Wirkstoff wurden in Tierversuchen getestet. Beide Verbindungen inhibieren die Neointima Bildung (Herdeg et al., Semin Intervent Cardiol 3 (1998) 197-199; Hunter et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 26 (1997) 199-207; Burke et al., J Cardiovasc Pharmacol., 33 (1999) 829-835; Gallo et al., Circulation 99 (1999) 2164-2170). Trotzdem wurde nach 6 Monaten Implantation beschichteter Stents in Schweinen mit Paclitaxel eine Aufhebung des Effekts beobachtet (Heldman, International Local Drug Delivery Meeting and Cardiovascular Course on Radiation, Geneva, Jan 25-27, 2001). Rapamycin zeigte eine gute Effektivität mit einer kompletten Aufhebung der Restenose in ersten klinischen Anwendungen (Sousa et al., Circulation 103 (2001) 192-195). Andererseits scheint dies Hand in Hand

mit einer verlangsamten Heilung der durch Ballon-Angioplastie und Stent-Platzierung verletzten Gefäßwand zu gehen.

Allgemein gesprochen ist ein Gleichgewicht zwischen Heilung der 5 arteriellen Gefäßwand nach Angioplastie und Stent-Platzierung auf der einen Seite und der Eindämmung der Neointima-Bildung von großer Wichtigkeit. Um dieses Gleichgewicht zu erreichen, sollten Wirkstoffe verwendet werden, die selektiv mit spezifischen Mechanismen, die zur Neointima-Bildung führen, interferieren.

10

Daher war es Aufgabe der Erfindung, Implantate mit günstigen Eigenschaften zur Behandlung und Prophylaxe von Restenose zur Verfügung zu stellen.

15 Gegenstand der Erfindung ist daher ein Implantat enthaltend in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat sowie gegebenenfalls mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20 Dabei gilt für jeden im Rahmen dieser Erfindung genannten Wirkstoff, inklusive des Wirkstoffes CA4 oder CA4P, daß der Begriff Wirkstoff auch direkte Derivate des Wirkstoffes sowie den Wirkstoff auch in allen Arten von Salzen, Enantiomeren, Razematen, Basen oder freien Säuren des Wirkstoffes sowie Mischungen daraus beschreibt, dabei bedeutet im 25 Folgenden gleichbedeutend CA4 Combretastatin A-4 und umgekehrt sowie CA4P Combretastatin A-4 Phosphat bzw. Combretastatin-A4-3-O- Phosphat und umgekehrt.

Bevorzugt ist es, wenn das Implantat ein intrakavernöses, vorzugsweise ein intravaskuläres Implantat ist.

- Dabei versteht man unter intrakavernös innerhalb eines Hohlraums,
5 insbesondere innerhalb eines Hohlorgans bzw. von Hohlorganen wie Blutgefäßen, Speiseröhren, Harnleiter, Gallengängen etc.

Unter intravaskulär ist insbesondere der Einsatz in einem Blutgefäß zu verstehen.

10

Bevorzugt ist es auch, wenn das Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen, geeignet ist.

15

- Besonders bevorzugt ist daher ein intrakavernöses, bevorzugt intravaskuläres Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren
20 Gefäßverschlüssen, enthaltend in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form CA4 oder CA4P sowie gegebenenfalls mindestens einen weiteren Wirkstoff.

- Der Wirkstoff Combretastatin A-4 (2-Methoxy-5-[(1Z)-2-(3,4,5-
25 trimethoxyphenyl)ethenyl]-phenol) ist ein neuartiges Tumor-Therapeutikum, das den Aufbau der Mikrotubuli bei der Zellteilung hemmt (El-Zayat et al., Anti-Cancer Drugs 4 (1993) 19-25; Dorr et al.; Invest New Drugs 14 (1996) 131-137). Zellkulturversuche zeigten, dass das wasserlösliche Derivat von CA4, CA4P (Di-Natrium Combretastatin-A4-3-

O-Phosphat) das Wachstum einer Vielzahl von Tumorzelllinien hemmt (El-Zayat et al., Anti-Cancer Drugs 4 (1993) 19-25). CA4P wird in vivo von alkalischen Phosphatasen sehr schnell in CA4 umgewandelt. Die IC₅₀-Werte, die bei den Zellkulturstudien ermittelt wurden, lagen zwischen 0,2 und 6 nM. Im Tierversuch wurde mit CA4P eine deutliche Hemmung des Tumorwachstums in verschiedenen Tiermodellen gefunden (z.B. Landuyt et al., Eur. J. Cancer 36 (2000) 1833-43), die nach dem bisherigen Kenntnisstand auf einer Hemmung des Blutflusses im Tumorgewebe beruht (Dark et al., Cancer Res 57 (1997) 1829-1834; Horsman et al., Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 42 (1988) 895-898). Diese Veränderung der Durchblutung des Tumorgewebes führt nachfolgend zur Wachstumshemmung und zum Absterben des Gewebes. Die Antitumorwirkung wurde mit Dosen zwischen 5 und 50 mg/kg/d beobachtet.

15 Zellkulturversuche mit CA4 an nativen Zellen der glatten Muskulatur (smooth muscle cells, SMCs) zeigten eine sehr starke Hemmung der Zellteilung, die bei deutlich niedrigeren Konzentrationen erreicht wurde als mit herkömmlichen Tumor-Therapeutika wie Paclitaxel (siehe Anhang 1).

20 Der IC₅₀-Wert von CA4 lag bei diesen Versuchen bei 0,5 nM, der Wert von Paclitaxel dagegen bei 10 nM. Zellkulturstudien mit Endothelzellen geben Hinweise auf eine schnellere Erholung der Endothelzellen nach CA4-Behandlung im Gegensatz zu SMCs. Dieses Ergebnis ist von grosser Bedeutung für die Anwendung zur Prävention der In-Stent-Restenose, da es hier das Ziel sein muss, das Wachstum der Endothelzellen nicht zu stören, die SMCs jedoch in der Zellteilung zu behindern. Die Endothelzellen kleiden die Gefäßwände aus und schützen die Gefäße vor Gerinnungsbildung und Hypertension. Die Oberfläche des Stents wird nach Abschluss des Heilungsprozesses von einer Endothelschicht bedeckt.

Dabei versteht man unter Stenose den Verschluß oder die Verengung eines Gefäßes und unter Restenose das Wiederauftreten einer Stenose.

- Weiter versteht man hier unter „enthaltend“ unter anderem auch eine
- 5 beispielsweise nicht kovalent gebundene Beschichtung.

Weiter bezieht sich hier „peripher“ insbesondere auf Gefäße bzw. andere Hohlorgane außerhalb des Herzens und der Herzkratzgefäß.

- 10 Unter „chemisch nichtkovalent gebunden“ sind insbesondere Bindungen durch Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, hydrophobe Wechselwirkungen, Van der Waals-Kräfte etc. zu verstehen.

- 15 Unter „physikalisch fixiert“ ist beispielsweise das Einschließen z.B. durch eine Membran in einem Loch zu verstehen oder sterisches Entrapment durch Wahl der Öffnungsgrößen etc..

- Unter Implantat ist jede Form eines künstlichen Objektes, das (auch nur zeitlich begrenzt) eingebracht wird, zu verstehen. Insbesondere handelt es
- 20 sich dabei um intrakavernöse, beispielsweise intravaskuläre Implantate. Beispiele sind Stents, Grafts, Stent Grafts, Graft-Verbinder, Führungsdrähte, Katheterpumpen oder Katheter.

- Unter Stent versteht man im Sinne dieser Erfindung ein längliches, im
- 25 Inneren hohles Implantat mit mindestens zwei Öffnungen und meist kreisförmigem oder elliptischem aber auch beliebigem anderen Querschnitt (meist aus Metall aber gegebenenfalls auch aus Kunststoffmaterialien bzw. Polymeren) von bevorzugt durchbrochener, gitterförmiger Struktur,

das in Gefäßen, insbesondere Blutgefäßen implantiert wird, um diese offen bzw. funktionsfähig zu halten.

Unter Graft versteht man im Sinne dieser Erfindung ein längliches, im
5 Inneren hohles Implantat mit mindestens zwei Öffnungen und meist kreisförmigem oder elliptischem aber auch beliebigem anderen Querschnitt und mit mindestens einer homogenen oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebten, geschlossenen, für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässigen Polymer-Oberfläche, das
10 im allgemeinen als Gefäß-Prothese dient und meist bei beschädigten Gefäßen oder statt Gefäßen eingesetzt wird.

Unter Stent Graft versteht man im Sinne dieser Erfindung die Verbindung zwischen Stent und Graft. Entsprechend ist ein Stent Graft im Grunde eine
15 mit einem Stent verstärkte Gefäß-Prothese (Graft s.o.), wobei die Polymerschicht homogen oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebt, geschlossen und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässig ist. Im engeren Sinne ist dies ein Stent, der auf mindestens 20% der Oberfläche des Implantats eine durchbrochene
20 (gitterförmige), bevorzugt metallene Außenschicht und mindestens eine innerhalb oder außerhalb dieser Außenschicht liegende homogene oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebte, geschlossene und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile undurchlässige Polymerschicht sowie gegebenenfalls (bei außenliegender
25 durchbrochener Schicht) eine weitere innerhalb der Polymerschicht liegende, durchbrochene (gitterförmige) bevorzugt metallene Innenschicht und/oder eine außen und außerhalb der durchbrochenen Schicht liegende homogene oder gegebenenfalls aus verschiedenen Strängen gewebte, geschlossene und für Wasser und/oder korpuskuläre Blutbestandteile
30 undurchlässige Polymerschicht besitzt.

Unter Graftverbinder versteht man im Sinne dieser Erfindung ein Implantat, daß mindestens zwei Grafts und/oder Stent Grafts und/oder Gefäße miteinander verbindet, aus den für Grafts oder Stent Grafts definierten Materialien besteht und/oder den für diese definierten Aufbau
5 hat und entsprechend mindestens zwei, vorzugsweise 3 oder 4, Öffnungen aufweist, insbesondere eine asymmetrische „T“-Form zeigt.

Unter Katheter versteht man im Sinne dieser Erfindung ein röhrenförmiges Instrument zur Einführung in Hohlorgane. Im engeren, bevorzugten Sinne
10 sind es Führungs- oder Ballonkatheter.

Unter Katheterpumpe versteht man im Sinne dieser Erfindung einen an seiner Spitze mit einer Pumpe versehenen Katheter.

15 Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

20

Unter Metall bzw. Metall-Legierung im Sinne dieser Erfindung sind insbesondere Stahl bzw. Stahl-Legierungen aber auch Nickel bzw. Nickel-Legierungen zu verstehen, wobei der Begriff Metall bereits von vornehmerein auch Metall-Legierungen mitumfaßt.

25

Unter durchbrochen sind insbesondere gitterförmige, gewebte oder geflochtene Strukturen zu verstehen.

Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen
30 Implantats, wenn das Implantat wenigstens eine aus einem Polymer

bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform weist das Implantat wenigstens 5 eine Polymerschicht auf, die ganz oder teilweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche, vorzugsweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur, 10 bedeckt.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene 15 oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche und wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche auf.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn bei diesem Implantat die aus 20 einem Metall oder einer Metallegierung bestehende Schicht oder Oberfläche eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur ist und/oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche homogen geschlossen oder gewebt ist und/oder wasser- oder korpuskelundurchlässig ist und/oder die Abfolge 25 der Schichten und Oberflächen von Außen nach Innen Metall-Polymer, Polymer-Metall, Metall-Polymer-Metall oder Polymer-Metall-Polymer ist und/oder entweder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche nicht chemisch (kovalent oder nichtkovalent) mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder 30 Oberfläche verbunden ist oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche mittels eines Klebstoffes mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist.

- Es ist weiter bevorzugt, wenn das im Rahmen der Implantate verwendete Polymer ausgewählt ist aus Dacron, Polytetrafluorethylen (PTFE/Teflon), ausdehnbar oder nicht ausdehnbar oder Polyurethan bzw. Polyurethan-
- 5 Mischungen, beispielsweise mit Hydrogel; vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen (PTFE), ausdehnbar oder nicht ausdehnbar, oder Polyurethan bzw. Polyurethan-Mischungen, beispielsweise mit Hydrogel; insbesondere aus PTFE, Polyurethan T8 bzw. einer Mischung aus Polyurethan T8 mit Hydrogel.
- 10 Es ist auch eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, wenn das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdrat, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein
- 15 Stent oder ein Stent Graft, ist.
- Es ist besonders bevorzugt, wenn das erfindungsgemäße Implantat mit CA4 oder CA4P beschichtet ist.
- 20 Eine lokale Anwendung von CA4 oder CA4P wird durch direkte Abgabe von der wirkstoffbeladenen Oberfläche eines koronaren oder peripheren Stents. Eine wirkstoffbeladene Oberfläche eines Stents kann durch Verwendung verschiedener technologischer Ansätze erreicht werden. Jeder dieser Ansätze kann so durchgeführt werden, daß der Wirkstoff von
- 25 der Oberfläche entweder in einem kurzen (Stunden) oder einem ausgedehnten Zeitraum (Tage) freigesetzt wird. Die Freisetzungskinetik kann dadurch angepaßt werden, daß spezifische Modifikationen an der Oberfläche vorgenommen werden, z.B. hydrophobe oder hydrophile Seitenketten eines polymeren Trägers oder eine keramische Oberfläche.

Keramische Beschichtung

Eine Aluminiumoxid-Beschichtung (Patentanmeldungen DE 19855421, DE 19910188, WO 00/25841) mit poröser Oberfläche kann mit CA4 oder CA4P mit Mengen zwischen 5 und 500 µg entweder durch Eintauchen,

- 5 Aufsprühen oder eine vergleichbare Technik beladen werden. Die Dosis des Wirkstoffes hängt von der Art des Zielgefäßes und dem Zustand des Patienten ab und wird so gewählt, daß Proliferation, Migration ausreichend inhibiert werden, ohne daß der Heilungsprozeß behindert wird. CA4 oder CA4P kann als wässrige oder organische Lösung, beispielsweise in
10 DMSO, DMF, Ethanol oder Methanol verwendet werden. Nach dem Sprühen oder Eintauchen (unter schwachem Vakuum) wird der behandelte Stent getrocknet und der Vorgang 3-10-mal wiederholt. Nach dem letzten Trockenschritt wird der Stent 1 min lang bei Raumtemperatur in Wasser oder isotonischer Saline gespült und anschließend wieder
15 getrocknet. Der Wirkstoffgehalt kann nach Herauslösen des Wirkstoffs mit einem geeigneten Lösungsmittel durch Standardmethoden (HPLC, LC-MS) analysiert werden. Freisetzungskinetiken können unter Verwendung einer Standard-Freisetzungsmessapparatur gemessen werden.

20 **PTFE Membran: Stent Graft**

Hier wird ein zu oben beschrieben vergleichbarer Ansatz verwendet. CA4 oder CA4P wird in den Vertiefungen der porösen PTFE-Membran absorbiert.

25 **Allgemeine polymerische Beschichtung**

Verschiedene Polymere sind für eine Wirkstoffbeladung geeignet: Methacrylate-Polymer, Polyurethan-Beschichtungen, PTFE-Beschichtungen. Der Wirkstoff kann entweder auf die End-Oberfläche aufgetragen werden (s.o.) oder wird direkt der Polymerisationslösung

beigegeben. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

Mechanischer Ansatz

- 5 Der mechanische Ansatz beruht auf Löchern, die in die Stent-Streben mittels eines Schneid-Lasers eingebracht werden. Diese Löcher können dann mit CA4 oder CA4P gefüllt werden. Der mechanische (Löcher)-Ansatz kann mit einer dünnen bioabbaubaren Beschichtung kombiniert werden, die selbst wirkstoffbeladen ist. Nach einer anfänglichen
10 Freisetzung aus der bioabbaubaren Beschichtung kann aus den wirkstoffgefüllten Löchern langfristig Wirkstoff freigesetzt werden. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

 - 15 Entsprechend ist es eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat einen keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid, aufweist, an den Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gebunden ist.

 - 20 Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Implantat einen polymeren Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan, Polyurethan-Mischungen oder PTFE, insbesondere PTFE, aufweist, an den Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gebunden ist oder in dem Combretastatin A-
25 4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vor Aufbringung des Überzugs gelöst wurde.
- Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats, wenn das Metall des Implantats mittels Laser eingebrachte
30 Vertiefungen aufweist, die mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt sind. Dabei ist es besonders günstig, wenn das mit

Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-gefüllten Löchern versehene Metall oder mindestens die Löcher mit einem biologisch abbaubaren Polymermaterial überzogen wird/werden, wobei gegebenenfalls Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat an 5 den polymeren Überzug gebunden wird oder Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vor der Polymerisation des Überzugs in dem Polymermaterial gelöst wurde.

Bei einer anderen sehr günstigen Ausführungsform des 10 erfindungsgemäßen Implantats ist das Implantat herstellbar durch ein Verfahren, bei dem

- a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder 15 Oberfläche aufweisendes erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid, überzogen wird, eingesetzt wird
 - oder
- b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält, eingesetzt wird,
 - 20 oder
- c) ein erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan, 25 Polyurethan-Mischungen oder PTFE, überzogen wird, eingesetzt wird
 - oder

- d) ein erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch meist noch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält, mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden bioabbaubaren Überzug überzogen wird, eingesetzt wird,
- e) dann das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird, beispielsweise durch Beträufeln, Besprühen oder Eintauchen gegebenenfalls unter Vakuum,
- f) dann gegebenenfalls das Implantat getrocknet wird, vorzugsweise bis zur Entfernung des Lösungsmittels aus Schritt e),
- g) dann gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f) wiederholt wird, vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, sowie
- h) gegebenenfalls anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült wird und
- i) gegebenenfalls anschließend getrocknet wird.
- Dabei ist bevorzugt, wenn bei der Herstellung dieses so herstellbaren erfindungsgemäßen Implantats in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder bei Schritt h) das Implantat mehrfach

mit Saline gewaschen wird und/oder in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.

- In einer alternativen besonders bevorzugten Ausführungsform der
- 5 Erfindung ist bevorzugt, wenn bei der Herstellung dieses wie oben beschrieben herstellbaren erfindungsgemäßen Implantats in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird,
- 10 Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den
- 15 Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung bewegt wird und abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12h, das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4
- 20 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol, und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder die Schritte f) bis i) unterbleiben.
- 25 Bei einer anderen sehr günstigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Implantats ist das Implantat herstellbar durch ein Verfahren, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats
- 30 Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat im Polymerisations-Material gelöst wurde.

Es ist weiter besonders bevorzugt, wenn nach Implantierung des erfindungsgemäßen Implantats Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat freigesetzt wird. Dabei ist besonders günstig, wenn die Freisetzung verzögert erfolgt. Dabei ist es eine besonders bevorzugte

- 5 Ausführungsform der Erfindung, wenn Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vom Implantat über einen Zeitraum von 24 h, vorzugsweise 48 h, insbesondere mehr als 96 h nach Implantierung freigesetzt wird. Insbesondere ist auch günstig, wenn das Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vom Implantat nach Implantation
10 a) innerhalb von < 48 h oder
b) über mindestens 48 h, vorzugsweise über mindestens 7 Tage, insbesondere über mindestens 2 bis zu 21 Tagen freigesetzt wird, oder daß
c) das Implantat beide Freisetzungsmuster a) und b) zeigt.

15

Gerade letztere Variante ist dann zu erreichen, wenn man zwei verschiedene Arten der Beschichtung, Bindung oder physikalischen Fixierung wählt. Ein Beispiel sind die mit Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-beladenen bioabbaubaren Membranen

- 20 versiegelten Laserlöcher mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat. Nach rascher Freisetzung aus der Membran wird langfristig aus den Löchern freigesetzt.

- Es ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, wenn im
25 Implantat mindestens ein weiterer Wirkstoff enthalten ist, vorzugsweise ein pharmazeutischer Wirkstoff, insbesondere eine Wirkstoff ausgewählt aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten

- (Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid,
30 Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluoro-

benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine);
Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder
Ca²⁺-Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril
oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme
5 (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan,
Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder anderen Antagonisten
des Angiotensin II-Rezeptors;

(Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder
anderen Corticosteroiden; 17-beta-Östradiol; Cyclosporin;
10 Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren;
Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder anderen COX-2
Antagonisten; Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen
oder andere COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen
Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1); Thrombin
15 Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban,
PPACK; oder Interleukin-10;

(Gruppe 3:) Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-
Rapamycin oder anderen Rapamycin-Derivativen; FK506;
PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol;
20 Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Topotecan; Methotrexat;
Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Probucol.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt
ist aus Gruppe 1, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 24 – 72 h
25 nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff
ausgewählt ist aus Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten
48 h – 21 Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der
weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 3, dieser vom Implantat
innerhalb von 7 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation freigesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Implantats, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs 5 des Implantats Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat im Polymerisations-Material gelöst wurde.

Ein weiter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Implantats mit folgenden Schritten:

10

a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid, überzogen wird,

15

oder

20

b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält,

oder

25

c) ein erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan, Polyurethan-Mischungen oder PTFE, überzogen wird,

30

oder

d) ein erfindungsgemäßes Implantat, das jedoch meist noch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält, mit

wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt werden, und dann das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden vorzugsweise bioabbaubaren Überzug überzogen wird,

10 wird eingesetzt,

- e) dann wird das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht, beispielsweise durch Beträufeln, Sprühen oder Eintauchen, gegebenenfalls unter Vakuum,
- f) dann wird gegebenenfalls das Implantat getrocknet, vorzugsweise bis das Lösungsmittel aus Schritt e) verdampft ist,
- g) dann wird gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f), vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, wiederholt sowie
- h) gegebenenfalls wird anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült und
- i) gegebenenfalls wird anschließend getrocknet.

25 Besonders bevorzugt ist dieses Verfahren, wenn in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol, und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen
30 mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder daß die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder

daß bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder daß in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.

Eine besonders bevorzugte Alternative des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt vor, wenn in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in Bewegung gehalten wird und abschließend vorzugsweise nach Ablauf von ca. 12 h das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.

Diese Verfahrensalternative ist besonders günstig, bisher völlig unbekannt und sowohl in den Kosten, als auch Herstellungszeit und -schritten äußerst vorteilhaft, zumal das Implantat sofort bereits steril verpackt entsteht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.

- Ein weiterer wichtiger Gegenstand der Anmeldung ist die im folgenden Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Verwendung genannte Verwendung von Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat zur Beschichtung oder zur Herstellung eines Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.
- 5
- 10 Bevorzugt ist es für die Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Verwendung, wenn das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdraht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft bzw. ein 15 Polymeroberflächen-Stent, ist.
- Weiter ist es für die Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat-Verwendungen günstig, wenn das Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat am Implantat so gebunden oder angebracht 20 ist, daß es nach Implantierung vom Implantat, vorzugsweise verzögert, freigesetzt wird.
- Ein weiterer separater Gegenstand der Anmeldung ist die Verwendung von Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat zur 25 Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen; und/oder zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Beschwerden, die mit einem unphysiologischen oder pathologischen Wachstum von glatten 30 Muskelzellen (smooth muscle cells/SMC's) verbunden sind. Wie oben ausgeführt hat hier Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat

– wie im Rahmen dieser Anmeldung herausgefunden, besonders günstige Eigenschaften.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Behandlung eines

5 Menschen oder Tieres, der oder das diese Behandlung benötigt, mit oder durch ein erfindungsgemäßes Implantat oder einen Polymeroberflächen-Stent.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Behandlung eines Menschen oder Tieres, der oder das eine Behandlung oder Prophylaxe

10 von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise eine Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen benötigt und/oder der oder das eine Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder Beschwerden, die mit einem unphysiologischen oder pathologischen Wachstum von glatten

15 Muskelzellen (smooth muscle cells/SMC's) verbunden sind, benötigt, durch systemische Gabe von Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat. Systemisch bedeutet hier eine Applikation einer oral, buccal, intravenös, subkutan, intramuskulär, intratubulär, pulmonär, rektal, intravaginal oder nasal zu verabreichenden Arzneiform. Denkbar ist auch

20 eine lokale Gabe über einen geeigneten Katheter.

Im folgenden Abschnitt wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

25 **Abbildungen und Beispiele:**

Abbildungen:

Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung zweier unabhängiger

30 Experimente zur Hemmung der SMC Proliferation nach Gabe von

Combretastatin (CA4) an den Tagen 1 bis 4 nach CA4-Gabe. Experimente A und B repräsentieren zwei unabhängige Experimente.

Abbildung 2 zeigt die graphische Darstellung einer/s vergleichenden
5 Studie/Experiments zur Hemmung der SMC Proliferation nach Gabe von Paclitaxel. Die Proliferation wurde durch Überprüfung der Zellzahlen vermessen.

Abbildung 3 zeigt das Elutionsprofil von Combretastatin von Stents
10 bestimmt mittels HPLC gemäß Unterbeispiel 1 von Beispiel 5; Zieldosis:
280 µg; w/p=0,429; n=3.

Abbildung 4 zeigt das Elutionsprofil von Combretastatin von Stents
bestimmt mittels HPLC gemäß Unterbeispiel 2 von Beispiel 5; Verhältnis
15 von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 302 µg; w/p=0,429;
n=3.

Abbildung 5 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC gemäß Unterbeispiel 2 von Beispiel 5;
20 Verhältnis von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 21 µg;
w/p=0,429; n=3.

Abbildung 6 zeigt das Elutionsprofil von Combretastatin von Stents
bestimmt mittels HPLC gemäß Unterbeispiel 3 von Beispiel 5; Zieldosis:
25 170 µg; w/p=1; n=3.

Abbildung 7 zeigt das Elutionsprofil von Combretastatin von Stents
bestimmt mittels HPLC gemäß Unterbeispiel 4 von Beispiel 5; Verhältnis
von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 220 µg mit
30 varierendem Verhältnis von Wirkstoff zu Polymer; n=3.

Beispiele:**Beispiel 1:**

5

SMCs wurden mit einer Dichte von 2000 Zellen pro Well in einer 96-Well-Platte ausgesät. Nach 24 h wurden unterschiedliche Konzentrationen des Wirkstoffes eingestellt (10^{-3} bis 10^{-10} M). Die Proliferation wurde 24, 48, 72 und 96 h nach Wirkstoffzugabe mit einem BrdU-ELISA oder im Fall des
10 Paclitaxels durch Zellzählmessung überprüft.

Die Ergebnisse der Experimente sind in Abbildungen 1 und 2 dargestellt und zeigen, daß im Bereich von 5×10^{-9} M bis 10^{-10} M das Zellwachstum dosisabhängig gehemmt wurde. Dies zeigt, daß Combretastatin (CA4) 15 einen IC₅₀ von 0,5 nM besitzt, während Paclitaxel einen IC₅₀ im Bereich von 10 nM aufweist. Damit ist CA4 10 bis 50-fach wirkungsvoller als Paclitaxel.

Beispiel 2:

20

Herstellungsverfahren (1) insbesondere für CA4P / CA4 beschichtete Stents:

- 10 mg CA4 bzw. CA4P werden in 3 ml Ethanol bzw. Wasser gelöst.
- 25 • Die Implantate werden unter Vakuum über Nacht bei Raumtemperatur in die Lösung getaucht.
- Dreimal 1 Minute mit Saline waschen.
- Trocknen über Nacht.

30

Beispiel 3:

Neues alternatives Herstellungsverfahren (2) insbesondere zur Herstellung steriler Stents, Stent Grafts:

5

- Es werden kleine Injektionsflaschen verwendet, die nicht sehr viel größer als der Stent sind.
- Sterile koronare Stent Grafts (CSG's) werden steril in die sterilen Injektionsflaschen gegeben.
- 10 • 0,5 ml steril-filtrierter CA4- bzw. CA4P-Lösung (3.3 mg/ml in Ethanol bzw. Wasser) werden in die Flasche hinzugegeben.
- Die Flaschen werden mit Gummi-Stopfen verschlossen.
- Eine sterile Injektions-Kanüle mit steriles Filter wird durch die Mitte des Gummi-Stopfens gestochen.
- 15 • Die Flaschen werden in einem Exsikator unter Vakuum horizontal auf einem Rollengerät aufgestellt.
- Die Flaschen werden über Nacht unter Vakuum gerollt.
- Die Injektions-Nadel wird entfernt.
- Es wird nicht gespült.
- 20 • Die sterilen CSG's sind einsatzbereit.

Beispiel 4:

- 25 Als weiteres Anwendungsbeispiel ist zudem ein wirkstoff-freisetzender Stent denkbar, insbesondere mit mehreren Schichten, beispielsweise Polymeroberflächen-Stents bzw. Stent Grafts etc., der zusätzlich zu CA4

bzw. CA4P mindestens einen, zwei, drei oder mehrere weitere Wirkstoffe enthält und entsprechend freisetzt. Eine Auswahl möglicher Wirkstoffe ist im folgenden aufgeführt. Die aufgezählten Wirkstoffe umfassen auch die entsprechenden Derivate sowie alle Arten von Salzen, Enantiomeren,

5 Razematen, Basen oder freien Säuren.

Dabei werden die aufgezählten Wirkstoffe nach ihrem bevorzugten Freisetzungsprofil bzw. dem Freisetzungszeitraum in die Gruppen 1 – 3 eingeteilt. Bevorzugt ist es dabei auch, wenn die Stents oder Stent Grafts

10 Wirkstoffe aus verschiedenen Gruppen enthalten.

Die Beladungsmethoden werden als technische Ansätze unten beschrieben.

Phase I – Vasodilation (Gruppe 1)		
Wirkstoffe, die insbesondere innerhalb der ersten 24-72 h nach Setzen des Stents freigesetzt werden.		
Wirkstoff		
Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin, NO-donoren allgemein		
Stimulatoren der löslichen Guanylat- Cyklase wie BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluoro-benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamin)		
Hydralazin		
Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipine und andere Ca ²⁺ -Kanal- Blocker		
Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril und andere Inhibitoren der angiotensin-umwandelnden Enzyme		
Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan und andere Angiotensin II –Rezeptor Antagonisten		

Phase II – Inhibition von Entzündung, Immunsuppression, Promotion des Zellwachstums endothelialer Zellen, Inhibition der Zell-Migration (Gruppe 2)

Wirkstoffe, die insbesondere innerhalb der ersten 2-21 Tage nach Setzen des Stents freigesetzt werden.

Wirkstoff		
Dexamethason, Betamethason, Prednison und andere Corticosteride		
17-beta-Östradiol		
Cyclosporin		
Mycophenolsäure		
VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren		
Tranilast.		
Meloxicam, Celebrex, Vioxx und andere COX-2 Antagonisten		
Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und andere COX-1 Inhibitoren		
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und andere Serpine		
Thrombin inhibitoren wie Hirudin, Hirulog, Agritroban, PPACK etc.		
Interleukin-10		

Phase III – Inhibition der Zell-Proliferation (Gruppe 3)

Wirkstoffe, die insbesondere innerhalb der ersten 14 Tage bis 3 Monate nach Setzen des Stents freigesetzt werden.

Wirkstoff		
SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin und andere Rapamycin Derivate		
PDGF-Antagonisten		
FK506 (Tacrolimus)		
Paclitaxel		
Cisplatin		
Vinblastin		
Mitoxantrone		
Topotecan		
Methotrexat		
Flavopiridol		

Eine lokale Anwendung des Wirkstoffs wird durch direkte Abgabe von der wirkstoffbeladenen Oberfläche eines koronaren oder peripheren Stents. Eine wirkstoffbeladene Oberfläche eines Stents kann durch Verwendung verschiedener technologischer Ansätze erreicht werden. Jeder dieser

5 Ansätze kann so durchgeführt werden, daß der Wirkstoff von der Oberfläche entweder in einem kurzen (Stunden) oder einem ausgedehnten Zeitraum (Tage) freigesetzt wird. Die Freisetzungskinetik kann dadurch angepaßt werden, daß spezifische Modifikationen an der Oberfläche vorgenommen werden, z.B. hydrophobe oder hydrophile

10 Seitenketten eines polymeren Trägers oder eine keramische Oberfläche.

Keramische Beschichtung

Eine Aluminiumoxid-Beschichtung (Patentanmeldungen DE 19855421, DE 19910188, WO 00/25841) mit poröser Oberfläche kann mit Wirkstoff

15 (beispielsweise CA4 oder CA4P mit Mengen zwischen 5 und 500 µg) entweder durch Eintauchen, Aufsprühen oder eine vergleichbare Technik beladen werden. Die Dosis des Wirkstoffes hängt von der Art des Zielgefäßes und dem Zustand des Patienten ab und wird so gewählt, daß Proliferation, Migration und T-Zell-Antwort ausreichend inhibiert werden,

20 ohne daß der Heilungsprozeß behindert wird. Der Wirkstoff kann als wässrige oder organische Lösung, beispielsweise in DMSO, DMF, Ethanol und Methanol, verwendet werden. Nach dem Sprühen oder Eintauchen (unter schwachem Vakuum) wird der behandelte Stent getrocknet und der Vorgang 3-10-mal wiederholt. Nach dem letzten Trockenschritt wird der

25 Stent 1 min lang bei Raumtemperatur in Wasser oder isotonischer Saline gespült und anschließend wieder getrocknet. Der Wirkstoffgehalt kann nach Herauslösen des Wirkstoffs mit einem geeigneten Lösungsmittel durch Standardmethoden (HPLC, LC-MS) analysiert werden. Freisetzungskinetiken können unter Verwendung einer Standard-

30 Freisetzungsmessapparatur gemessen werden.

PTFE Membran: Stent Graft.

Hier wird ein zu oben beschrieben identischer Ansatz verwendet. Der Wirkstoff wird in den Vertiefungen der porösen PTFE-Membran absorbiert.

5 Allgemeine polymerische Beschichtung

Verschiedene Polymere sind für eine Wirkstoffbeladung geeignet: Methacrylate-Polymere, Polyurethan-Beschichtungen, PTFE-Beschichtungen. Der Wirkstoff kann entweder auf die End-Oberfläche aufgetragen werden (s.o.) oder wird direkt der Polymerisationslösung 10 beigegeben. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

Mechanischer Ansatz

Der mechanische Ansatz beruht auf Löchern, die in die Stent-Streben 15 mittels eines Schneid-Lasers eingebracht werden. Diese Löcher können dann mit Wirkstoff gefüllt werden. Der mechanische (Löcher)-Ansatz kann mit einer dünnen bioabbaubaren Beschichtung kombiniert werden, die selbst wirkstoffbeladen ist. Nach einer anfänglichen Freisetzung aus der bioabbaubaren Beschichtung kann aus den wirkstoffgefüllten Löchern 20 langfristig Wirkstoff freigesetzt werden. In den übrigen Details entspricht dieser technische Ansatz den oben bereits beschriebenen.

Beispiel 5**25 Aufsprühen**

Stents wurden mittels eines Sprühbeschichtungsprozesses beschichtet. Vor der Beschichtung wurde das Gewicht des Stents mittels einer empfindlichen Waage bestimmt.

Herstellung der Beschichtungslösung

Ein Polymer wurde so in N,N-Dimethylacetamid (DMAC) gelöst, dass eine 5 %-ige Lösung entstand. Combretastatin wurde hinzugefügt und die 5 Wirkstoff-/Polymerlösung gemischt, insbesondere auf einem Vortex-Mischer. Typischerweise betrug das Verhältnis zwischen Wirkstoff und Polymer zwischen 0,250; 0,429; 0,667 bzw. 1 oder zwischen 1: 4, 2 : 3 und 1 : 1.

10 Vorbereitung des Aufsprühgerätes

Vor dem Beginn des Beschichtungsvorgangs wurde das Beschichtungsgerät 10 Minuten mit Stickstoff gespült.

Beginn des Sprühvorgangs

15 Ein Glasgefäß, das die Wirkstoff-/Polymer-Lösung enthielt, wurde in einen Druckbehälter eingefügt und die Leitung für den Materialfluß, die an einen Sprühkopf angeschlossen ist, eingeführt. Der Materialdruck wurde in einem Bereich zwischen 0,08 und 0,15 mbar eingestellt.

20 Aufsprühen auf die Stents

Der Stent wurde auf einem Rotationsgerät befestigt und die Stromversorgung so eingestellt, dass der Stent mit einer Geschwindigkeit von ca. 30 Rotationen pro Minute rotierte. Mittels einer Stopuhr wurde die Sprühzeit bestimmt, die in Abhängigkeit vom Stent-Typ in einer Bandbreite 25 zwischen 2 und 6 Minuten variierte. Nach Beendigung des Aufsprühens wurde das Rotationsgerät aus dem Sprühstrahl entfernt. Der Stent wurde mittels einer Pinzette vom Rotationsgerät entfernt. Sofortiges Wiegen des Stents nach dem Sprühen im feuchten Zustand ergab den Wert für das

„wet weight after spraying“. Der Wert wurde festgehalten. Falls der Wert nicht angemessen ist (120 bis 130 % der gewünschten Menge), wurde der Druck des Materials angepasst. Zum Trocknen wurde der Stent auf einem PTFE-beschichteten Haken fixiert und der Haken auf dem

5 Trocknungsgitter aufgehängt.

Trocknung der Stents

Nachdem alle Stents beladen und auf dem Trocknungsgitter aufgehängt waren, wurde das Gitter in einen Vakuum-Ofen gebracht. Die Stents

10 wurden für mindestens 10 Stunden bei 2 mbar und 40 °C getrocknet. Nach dem Trocknen wurde der Ofen vorsichtig mit Stickstoff geflutet und die Stents dann zum Abkühlen auf Raumtemperatur für 15 Minuten in einen Desiccator eingebracht. Die Stents wurden gewogen und der Wert als „weight after spraying“ notiert. Die Stents wurden dann in beschrifteten

15 Mini-Reaktionsgefäßsen aufbewahrt.

Bestimmung des Elutionsprofils

Das Elutionsprofil des Wirkstoffes wurde mittels HPLC bestimmt. Jeder Stent wurde einzeln in 10 ml PBS (phosphate buffered saline) (stabilisiert mit Natriumazid) bei 37 °C in einem schüttelnden Wasserbad inkubiert.

20 Nach einer definierten Zeit wurden die Stents aus der Pufferlösung entfernt. Die Lösungen wurden wie unten beschrieben analysiert. Die Stents wurden dann erneut in einem neuen, frischen Aliquot von 10 ml der Pufferlösung bzw. 5 ml der Pufferlösung (wenn die Konzentration des freigesetzten Combretastatin zu gering wurde) inkubiert.

25

HPLC Bedingungen:

Säule: Luna C18 (2); 150 x 4,6 mm, 3 µm (oder äquivalent)

Mobile Phase: A: 0,01 % Triethylamin (pH 2,7, eingestellt mit Phosphorsäure/Acetonitril (80 / 20)
B: Acetonitril

Gradient: 0 min 100 % A / 0 % B
5 15 min 0 % A / 100 % B
20 min 0 % A / 100 % B
21 min 100 % A / 0 % B
26 min 100 % A / 0 % B

Fluss: 0,8 ml / min

10 Säulentemperatur: Raumtemperatur

Injektionsvolumen: 20 µl

UV-Detektion: bei 295 nm

Typische Retentionszeit: ca. 12,4 min

15 Unterbeispiel 1: Combretastatin wurde in einer 5%-igen Polyurethan C-Lösung gelöst. Das Verhältnis von Wirkstoff (w) zu Polymer (p) war w/p=0,429. Die angestrebte Dosis (Zieldosis) war 280 µg Combretastatin. (n= Anzahl der Versuche war 3.)

20 Abbildung 3 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC; Zieldosis: 280 µg; w/p=0,429; n=3

Unterbeispiel 2: Combretastatin wurde in einer Lösung mit 5%-igem Polymergehalt gelöst. Die Zusammensetzung des Polymers war 70 % Polyurethan T8 und 30% eines Hydrogels. Das Verhältnis von Wirkstoff (w) zu Polymer war w/p=0,429. Die Zieldosis war 302 µg und 21 µg Combretastatin. (n= Anzahl der Versuche war 3.)

Abbildung 4 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC; Verhältnis von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 302 µg; w/p=0,429; n=3

5 Abbildung 5 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC; Verhältnis von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 21 µg; w/p=0,429; n=3

10 Unterbeispiel 3: Combretastatin wurde in einer 5%-igen Polyurethan T8-Lösung gelöst. Das Verhältnis von Wirkstoff (w) zu Polymer (p) war w/p=1. Die Zieldosis war 170 µg Combretastatin. (n= Anzahl der Versuche war 3.)

Abbildung 6 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC; Zieldosis: 170 µg; w/p=1; n=3

15 Unterbeispiel 4: Combretastatin wurde in einer Lösung mit 5%-igem Polymergehalt gelöst. Die Zusammensetzung des Polymers war 70 % Polyurethan T8 und 30% eines Hydrogels. Das Verhältnis von Wirkstoff (w) zu Polymer war A: w/p=0,25; B: w/p=0,429; C: w/p=0,667; D: w/p=1. Die Zieldosis war 220 µg Combretastatin. (n= Anzahl der Versuche war 3.)

20 Abbildung 7 zeigt das entsprechende Elutionsprofil von Combretastatin von Stents bestimmt mittels HPLC; Verhältnis von Polyurethan T8 zum Hydrogel = 2,333; Zieldosis: 220 µg mit variierendem Verhältnis von Wirkstoff zu Polymer; n=3.

Patentansprüche

1. Implantat enthaltend in chemisch kovalent oder nicht-kovalent gebundener oder physikalisch fixierter Form Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat sowie gegebenenfalls mindestens einen weiteren Wirkstoff.
5
2. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein intrakavernöses, vorzugsweise intravaskuläres, Implantat handelt.
10
3. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen, geeignet ist.
15
4. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.
20
5. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.
25
- 30 6. Implantat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine Polymerschicht ganz oder teilweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene

oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche, vorzugsweise eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur, bedeckt.

5

7. Implantat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche und wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweist.
- 15 8. Implantat gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende Schicht oder Oberfläche eine aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehende, gegebenenfalls gitterförmige, Struktur ist und/oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche homogen geschlossen oder gewebt ist und/oder wasser- oder korpuskelundurchlässig ist und/oder die Abfolge der Schichten und Oberflächen von Außen nach Innen Metall–Polymer, Polymer–Metall, Metall–Polymer–Metall oder Polymer–Metall–Polymer ist und/oder entweder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche nicht chemisch (kovalent oder nichtkovalent) mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist oder die aus einem Polymer bestehende Schicht oder Oberfläche mittels eines Klebstoffes mit der aus einem Metall oder einer Metallegierung bestehenden Schicht oder Oberfläche verbunden ist.

10

15

20

25

30

9. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus Dacron; Polytetrafluorethylen (PTFE/Teflon), ausdehnbar oder nicht ausdehnbar; oder Polyurethan bzw. Polyurethan-Mischungen,
5 beispielsweise mit Hydrogel; vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen (PTFE), ausdehnbar oder nicht ausdehnbar; oder Polyurethan bzw. Polyurethan-Mischungen, beispielsweise mit Hydrogel; insbesondere aus PTFE, Polyurethan T8 bzw. einer Mischung aus Polyurethan T8 mit Hydrogel.
- 10 10. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdraht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein
15 Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft, ist.
11. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat mit Combretastatin A-4 oder
20 Combretastatin A-4 Phosphat beschichtet ist.
12. Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid, aufweist, an den Combretastatin
25 A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gebunden ist.
13. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen polymeren Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan,
30 Polyurethan-Mischungen oder PTFE, insbesondere PTFE aufweist, an den Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat

gebunden ist oder in dem Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vor Aufbringung des Überzugs gelöst wurde.

14. Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall des Implantats mittels Laser eingebrachte Vertiefungen aufweist, die mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt sind.
5
15. Implantat gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllten Löchern versehene Metall oder mindestens die Löcher mit einem biologisch abbaubaren Polymermaterial überzogen wird/werden, wobei gegebenenfalls Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat an den polymeren Überzug gebunden wird oder Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vor Aufbringung des Überzugs in dem Polymermaterial gelöst wurde.
10
15
16. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 herstellbar durch ein Verfahren, bei dem
20
 - a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid, überzogen wird, eingesetzt wird
25
- 30
oder
 - b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat

gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält, eingesetzt wird,

oder

- 5 c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-Polymeren, Polyurethan, Polyurethan-Mischungen oder PTFE, 10 überzogen wird, eingesetzt wird

oder

- 15 d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das jedoch meist noch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält, mit wenigstens einer aus einem Metall oder einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt werden, und dann 20 das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche polymerisierenden bioabbaubaren Überzug überzogen wird, eingesetzt wird,
- 25 e) dann das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wässrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird, beispielsweise durch Beträufeln, Besprühen oder Eintauchen gegebenenfalls unter Vakuum,
- f) dann gegebenenfalls das Implantat getrocknet wird, vorzugsweise bis zur Entfernung des Lösungsmittels aus Schritt e),
- 30 g) dann gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von Schritt f) wiederholt wird, vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach, sowie

- h) gegebenenfalls anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült wird und
 - i) gegebenenfalls anschließend getrocknet wird.
- 5 17. Implantat gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder in Schritt i) das Implantat über Nacht getrocknet wird.
- 10 18. Implantat gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung bewegt wird und abschließend, vorzugsweise nach Ablauf von ca.
- 15 20 25 30 12h, das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol

gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im vorzugsweise sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.

5

19. Implantat gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10 herstellbar durch ein Verfahren, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat im Polymerisations-Material gelöst wurde.
- 10
15
20
25
30
20. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß nach Implantierung des Implantats Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat freigesetzt wird.
21. Implantat gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung verzögert erfolgt.
22. Implantat gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vom Implantat über einen Zeitraum von 24 h, vorzugsweise 48 h, insbesondere mehr als 96 h nach Implantierung freigesetzt wird.
23. Implantat gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat vom Implantat nach Implantation
 - d) innerhalb von < 48 h oder
 - e) über mindestens 48 h, vorzugsweise über mindestens 7 Tage, insbesondere über mindestens 2 bis zu 21 Tagen freigesetzt wird, oder daß

- f) das Implantat beide Freisetzungsmuster d) und e) zeigt.
24. Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält, vorzugsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere einen Wirkstoff ausgewählt aus den folgenden Wirkstoffen bzw. deren Derivaten
- (Gruppe 1:) Molsidomin, Linsidomin, Natrium-Nitroprussid, Nitroglycerin oder allgemeinen NO-Donoren; Stimulatoren der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC/soluble guanylate cyclase), beispielsweise BAY 41-2272 (5-(Cyclopropyl-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-n]pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-ylamine); Hydralazin; Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nimodipin oder Ca^{2+} -Kanal-Blocker; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril oder Inhibitoren Angiotensin umwandelnder Enzyme (angiotensin converting enzyme inhibitors); Losartan, Candesartan, Irbesartan, Valsartan oder anderen Antagonisten des Angiotensin II-Rezeptors;
- (Gruppe 2:) Dexamethason, Betamethason, Prednison oder anderen Corticosteroiden; 17- β -Östradiol; Cyclosporin; Mycophenol-Säure; VEGF, VEGF-Rezeptor Aktivatoren; Tranilast; Meloxicam, Celebrex, Vioxx oder anderen COX-2 Antagonisten; Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen oder andere COX-1-Inhibitoren; Inhibitoren des Plasminogen Aktivators-1 (plasminogen activator inhibitor-1); Thrombin Inhibitoren, beispielsweise Hirudin, Hirulog, Agratroban, PPACK; oder Interleukin-10;
- (Gruppe 3:) Rapamycin, SDZ RAD (40-O-(2-hydroxyethyl)-Rapamycin oder anderen Rapamycin-Derivativen; FK506; PDGF-Antagonisten; Paclitaxel oder 7-Hexanoyl-Taxol;

Cisplatin; Vinblastin; Mitoxantron; Topotecan; Methotrexat; Flavopiridol; Actinomycin D; Rheopro/Abciximab oder Producol.

25. Implantat gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn
5 der weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 1, dieser vom
Implantat innerhalb der ersten 24 – 72 h nach Implantation
freigesetzt wird und/oder, wenn der weitere Wirkstoff ausgewählt ist
aus Gruppe 2, dieser vom Implantat innerhalb der ersten 48 h – 21
Tagen nach Implantation freigesetzt wird und/oder, wenn der
10 weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus Gruppe 3, dieser vom
Implantat innerhalb von 7 Tagen bis 3 Monaten nach Implantation
freigesetzt wird.
26. Verfahren zur Herstellung eines Implantats gemäß einem der
15 Ansprüche 1 bis 25 mit folgenden Schritten:
 - a) ein wenigstens eine aus einem Metall oder einer Metall-Legierung
bestehende, homogene oder aus verschiedenen Strängen
gebildete, geschlossene oder durchbrochene Schicht oder
20 Oberfläche aufweisendes Implantat gemäß einem der Ansprüche 4,
6 oder 7 bis 10, das jedoch kein Combretastatin A-4 oder
Combretastatin A-4 Phosphat enthält und das mit einem
keramischen Überzug, insbesondere aus Aluminiumoxid,
überzogen wird,
25 oder
 - b) ein wenigstens eine aus einem Polymer bestehende, homogene
oder aus verschiedenen Strängen gebildete, geschlossene oder
durchbrochene Schicht oder Oberfläche aufweisendes Implantat
gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, das jedoch kein
30 Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält,
oder

- c) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das jedoch
kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat enthält
und das mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche
polymerisierenden Überzug, insbesondere aus Methacrylat-
5 Polymeren, Polyurethan, Polyurethan-Mischungen oder PTFE,
überzogen wird,
oder
- d) ein Implantat gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 bis 10, das
jedoch meist noch kein Combretastatin A-4 oder Combretastatin
10 A-4 Phosphat enthält, mit wenigstens einer aus einem Metall oder
einer Metall-Legierung bestehenden, homogenen oder aus
verschiedenen Strängen gebildeten, geschlossenen oder
durchbrochenen Schicht oder Oberfläche, in die mittels eines
Lasers Vertiefungen eingebracht werden, die mit Combretastatin
15 A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat gefüllt werden, und dann
das Implantat mit einem polymerisierten oder auf der Oberfläche
polymerisierenden vorzugsweise bioabbaubaren Überzug
überzogen wird,
- 20 wird eingesetzt,
- e) dann wird das Implantat gemäß a), b), c) oder d) mit einer
Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in
wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht,
25 beispielsweise durch Beträufeln, Sprühen oder Eintauchen,
gegebenenfalls unter Vakuum,
- f) dann wird gegebenenfalls das Implantat getrocknet, vorzugsweise
bis das Lösungsmittel aus Schritt e) verdampft ist,
- g) dann wird gegebenenfalls Schritt e) gegebenenfalls gefolgt von
30 Schritt f), vorzugsweise mehrfach, insbesondere 3- bis 10-fach,
wiederholt sowie

- h) gegebenenfalls wird anschließend das Implantat ein- oder mehrfach mit Wasser oder isotoner Saline gespült und
 - i) gegebenenfalls wird anschließend getrocknet.
- 5 27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder daß in Schritt e) das Implantat unter Vakuum vorzugsweise über Nacht durch Eintauchen mit einer
- 10 Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in wäßrigem oder organischem Lösungsmittel in Kontakt gebracht wird und/oder daß die Schritte f) und/oder g) nicht ausgeführt werden und/oder daß bei Schritt h) das Implantat mehrfach mit Saline gewaschen wird und/oder daß in Schritt i) das Implantat über
- 15 Nacht getrocknet wird.
28. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt e) das Implantat, vorzugsweise steril, in ein vorzugsweise steriles Gefäß mit einem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß, beispielsweise in eine Injektions-Flasche, eingebracht wird, Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4-Phosphat-Lösung, vorzugsweise steril, in das Gefäß gefüllt wird, dieses mit dem sich nach Ende einer Perforation verschließenden, perforierbarem Verschluß verschlossen wird, ein dünnes, vorzugsweise steril, luftdurchlässiges Belüftungsrohr, beispielsweise eine Kanüle, perforierend durch den Verschluß gesteckt wird, ein Vakuum angelegt und vorzugsweise die Combretastatin A-4- oder Combretastatin A-4 Phosphat-Lösung in Bewegung gehalten wird und abschließend vorzugsweise nach
- 20 25 Ablauf von ca. 12 h das dünne, vorzugsweise steril, luftdurchlässige Belüftungsrohr entfernt wird und/oder daß in Schritt e)
- 30 Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat in Alkohol

gelöst wird, vorzugsweise in Ethanol oder Methanol und/oder daß das Implantat bis zum Einsatz im sterilen verschlossenen Glasgefäß von Schritt e) verbleibt und/oder daß die Schritte f) bis i) unterbleiben.

5

29. Verfahren zur Herstellung von Implantaten gemäß einem der Ansprüche 5 bis 10, bei dem vor Bildung wenigstens einer aus einem Polymer bestehenden, geschlossenen oder durchbrochenen Schicht oder Oberfläche oder eines polymeren Überzugs des Implantats Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat im Polymerisations-Material gelöst wurde.

10

30. Verwendung eines Implantats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.

15

31. Verwendung von Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat zur Beschichtung oder zur Herstellung eines Implantats zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen.

20

32. Verwendung gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft, ein Graft-Verbinder, ein Führungsdraht, ein Katheter oder eine Katheterpumpe, vorzugsweise ein Stent, ein Stent Graft, ein Graft oder ein Graft-Verbinder, insbesondere ein Stent oder ein Stent Graft bzw. ein Polymeroberflächen-Stent, ist.

25

33. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 31 oder 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Combretastatin A-4 oder Combretastatin

30

A-4 Phosphat am Implantat so gebunden oder angebracht ist, daß es nach Implantierung vom Implantat, vorzugsweise verzögert, freigesetzt wird.

- 5 34. Verwendung von Combretastatin A-4 oder Combretastatin A-4 Phosphat zur Behandlung oder Prophylaxe von Verengungen bzw. Stenosen, vorzugsweise zur Prophylaxe von Restenose, insbesondere von koronaren oder peripheren Gefäßverschlüssen; und/oder zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten oder 10 Beschwerden, die mit einem unphysiologischen oder pathologischen Wachstum von glatten Muskelzellen (smooth muscle cells/SMC) verbunden sind.

15

20

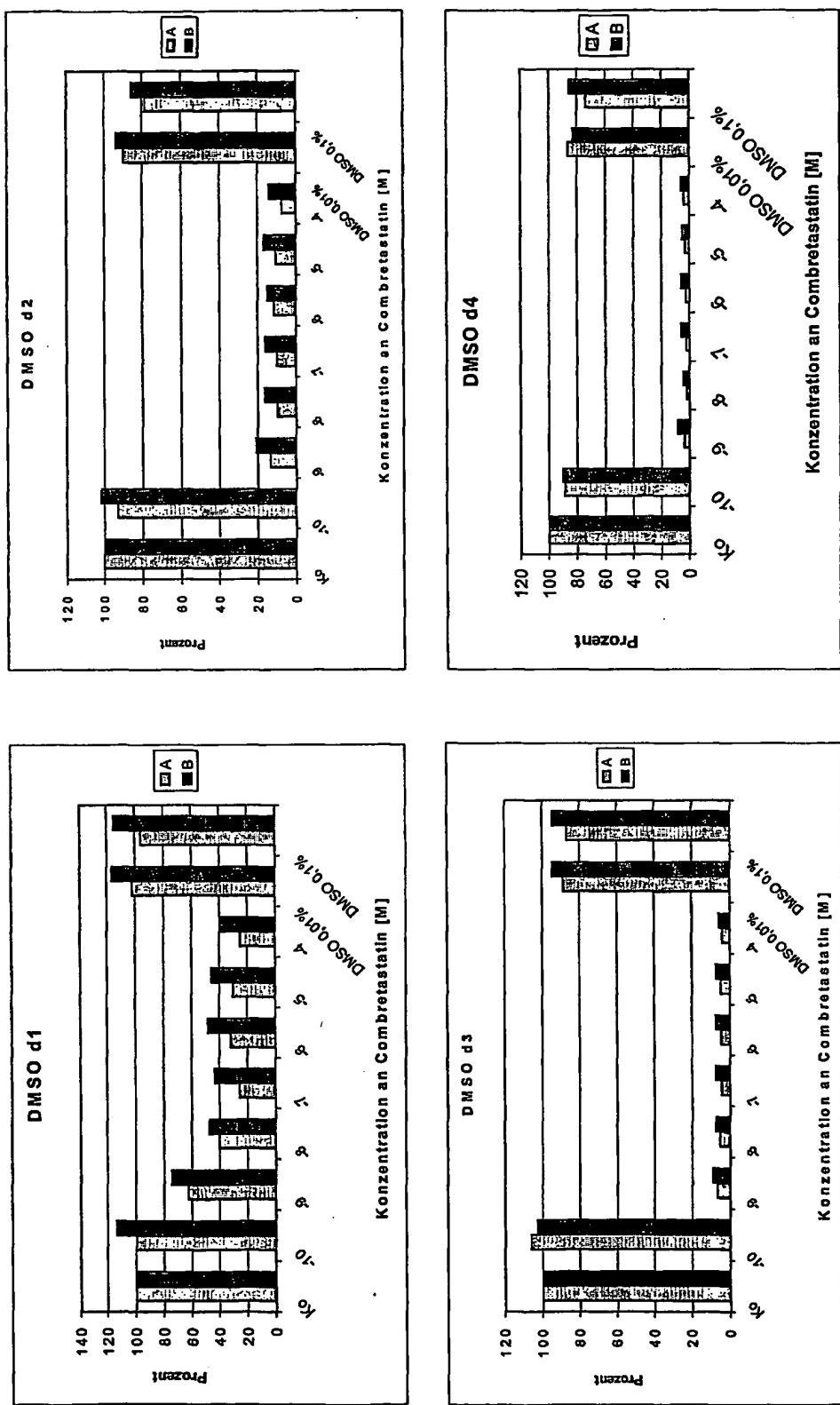


Abbildung 1:

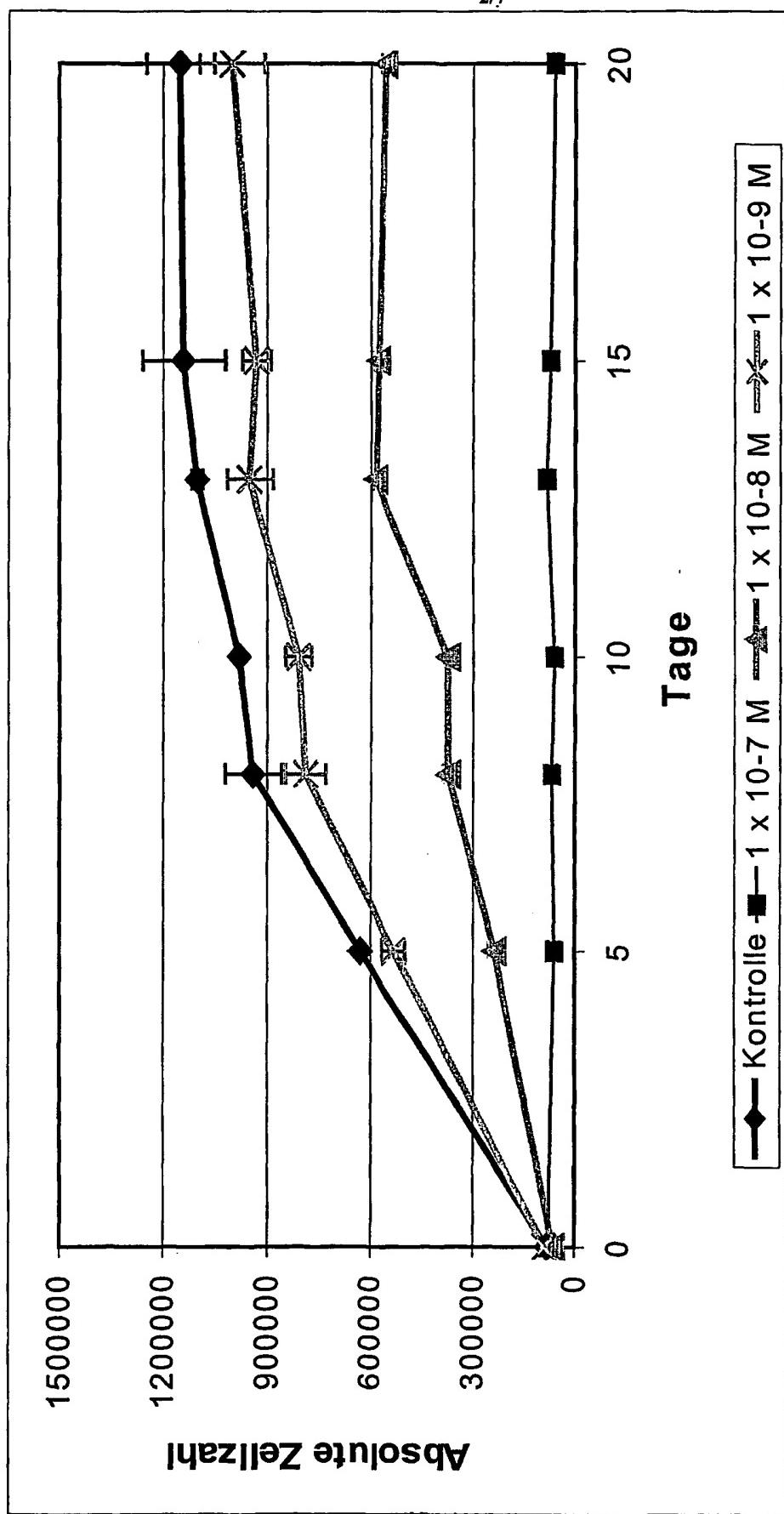


Abbildung 2:

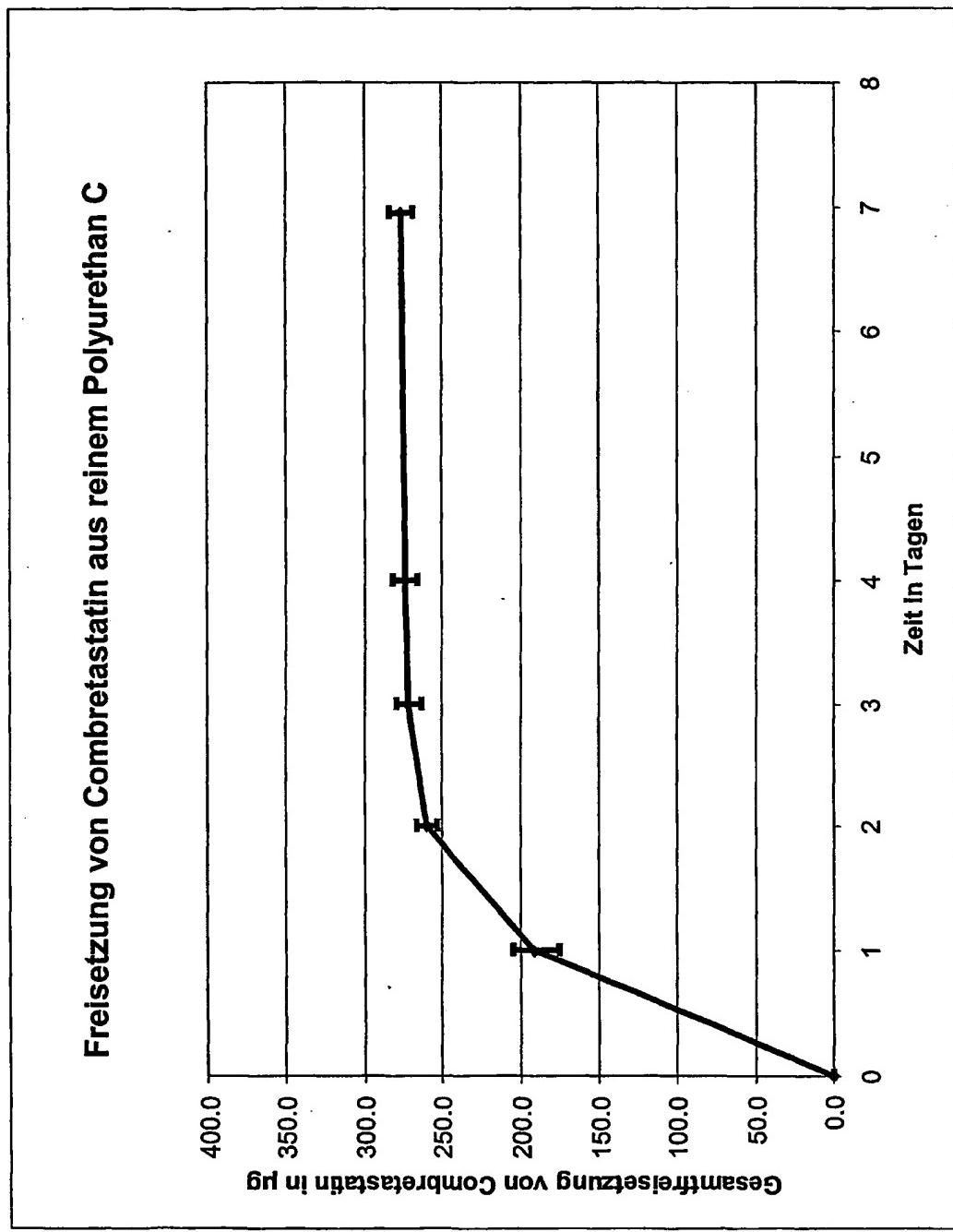
Abbildung 3:

Abbildung 4:

Freisetzung von Combrestatin aus Polyurethan (T8) / Hydrogel

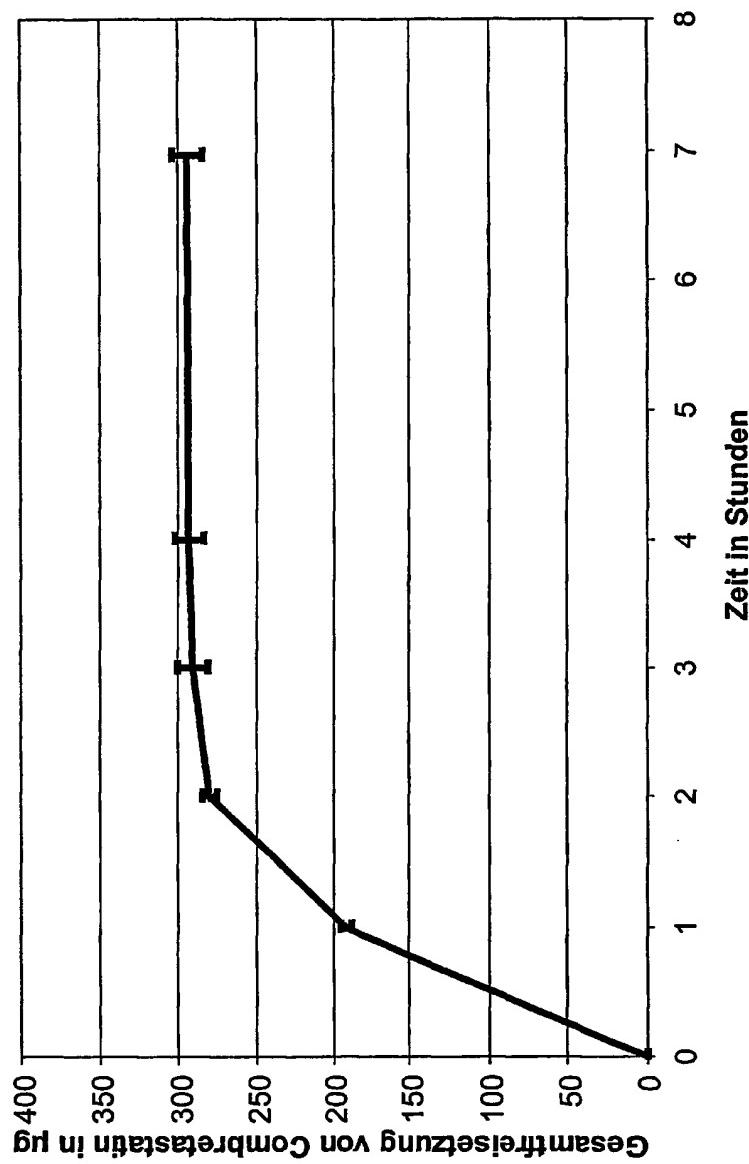


Abbildung 5:

Freisetzung von Combreastatin aus Polyurethan (T8) / Hydrogel

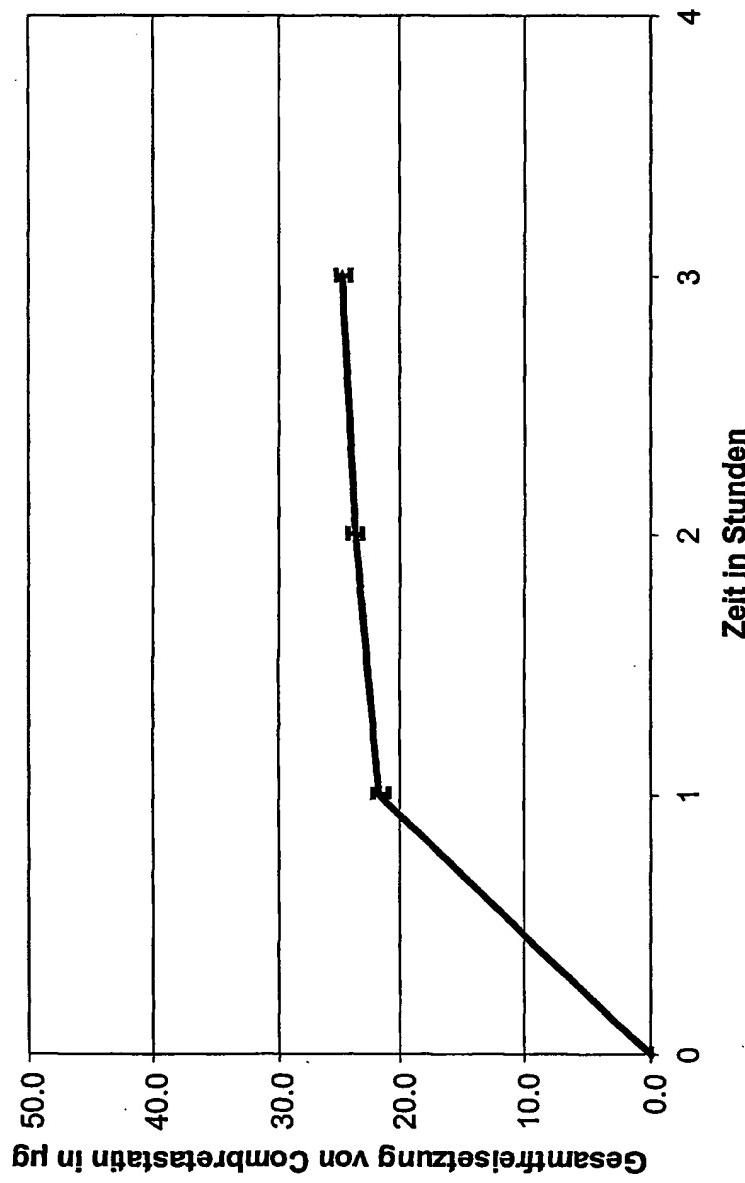


Abbildung 6:

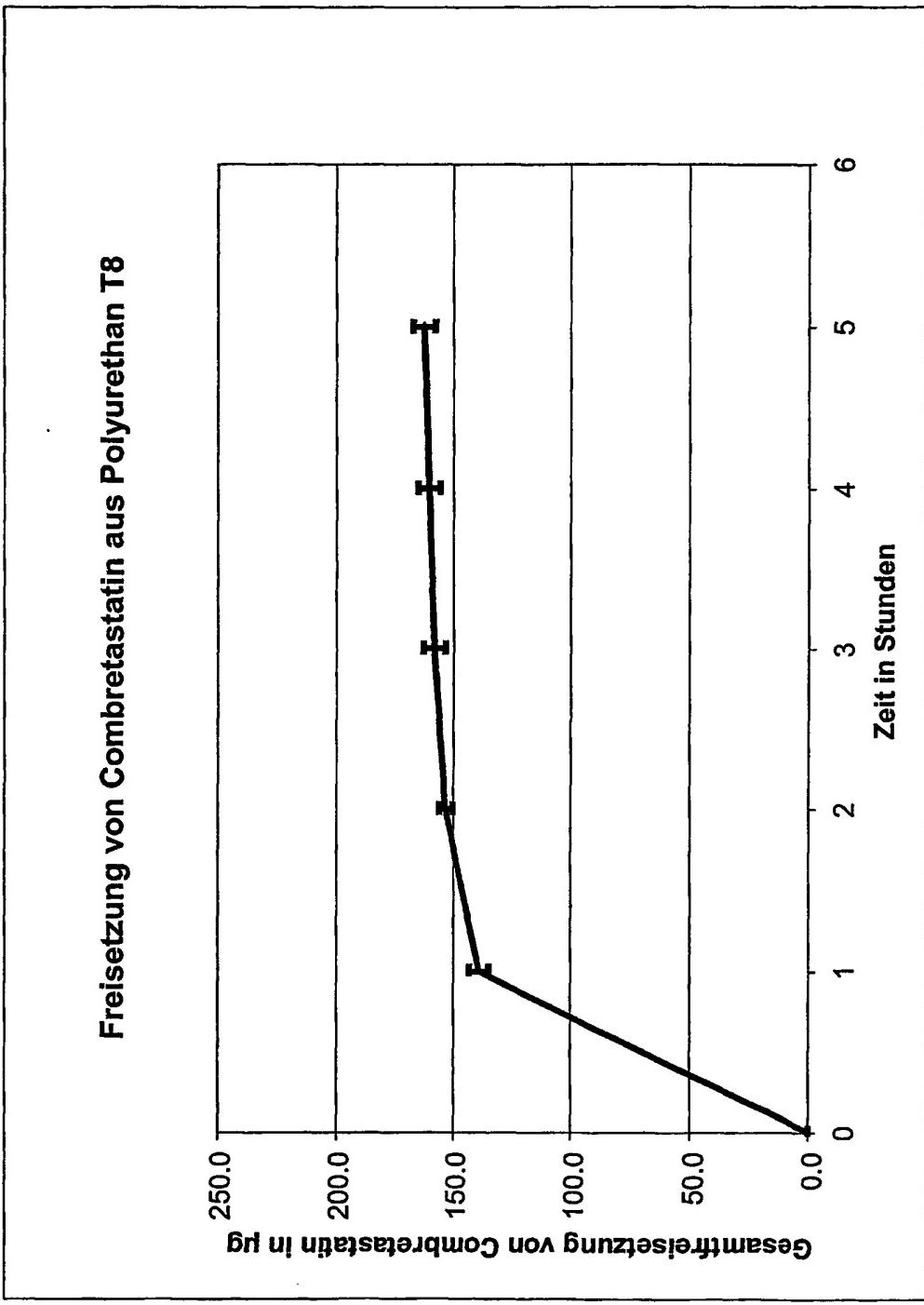
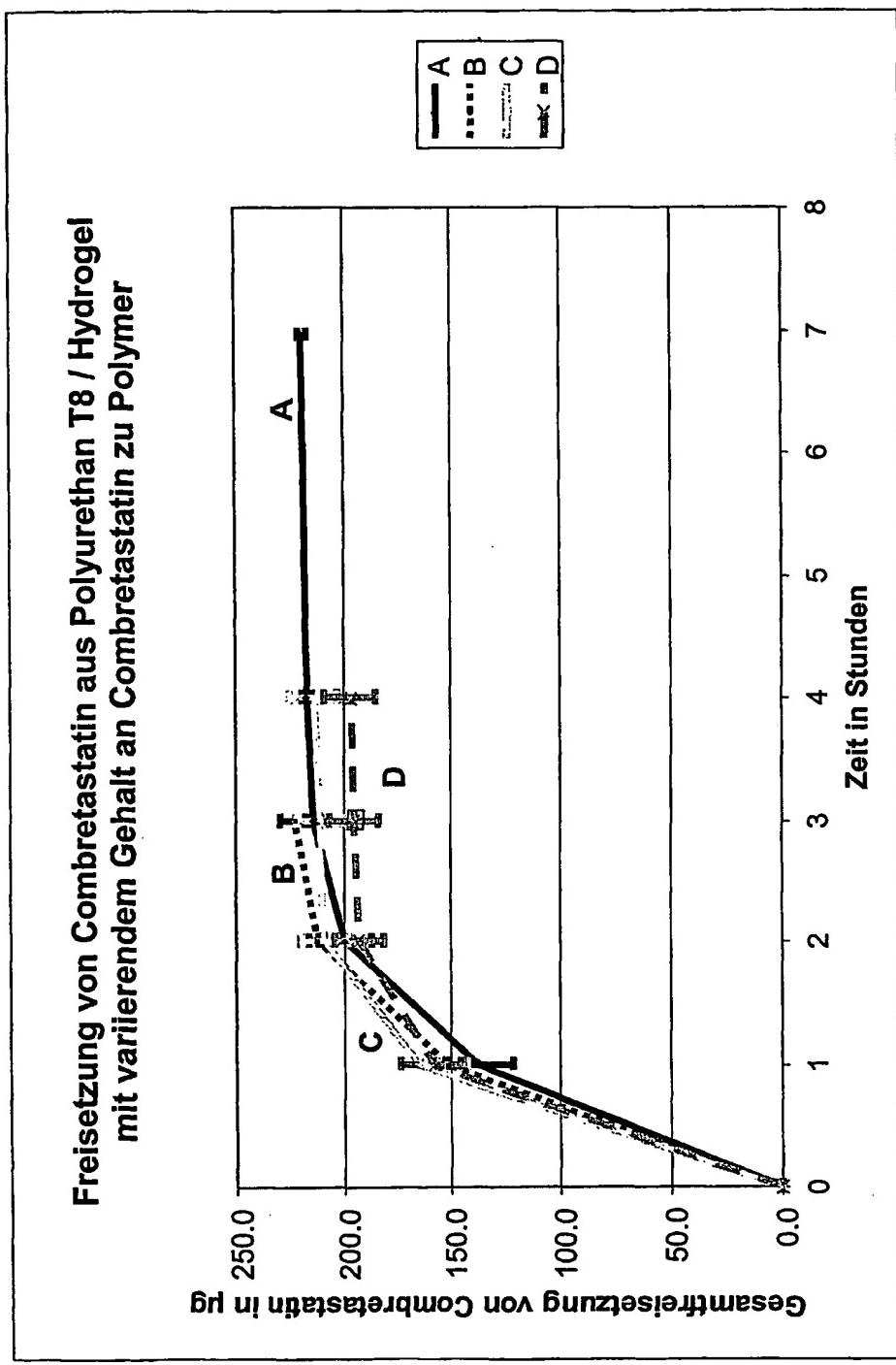


Abbildung 7:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/16 A61L29/16 A61L27/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 02 065947 A (VON OEPEN RANDOLF ;KUTTLER BERND (DE); JOMED GMBH (DE); LANG GERHA) 29 August 2002 (2002-08-29)</p> <p>page 4, paragraphs 2,3 page 7, paragraph 5 page 15, paragraph 3 page 18, paragraphs 2,4 page 19, line 24 page 24, line 28 page 25, line 21 page 28, line 10 page 29, line 4-9 claims; table 10</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-34

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

29 January 2003

Date of mailing of the International search report

06/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09836

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 985 413 A (SCHIERHOLZ JOERG MICHAEL DR DR) 15 March 2000 (2000-03-15) page 3, line 54 -page 4, line 4 page 5, line 43-47 claim 10; example 1 _____	1-34
X	HERDEG, C. , OBERHOFF, M. , SIEGEL-AXEL, D. I.: "Paclitaxel: An anti-cancer agent for the prevention of restenosis ?" ZEITSCHRIFT FÜR KARDIOLOGIE, vol. 89, no. 5, - May 2000 (2000-05) pages 390-397, XP001148139 page 390 page 391, paragraph 2 page 393, paragraphs 2,3,5 page 395, paragraph 5 page 396, paragraphs 1,3 _____	1-34
A	WO 00 48606 A (OXIGENE INC) 24 August 2000 (2000-08-24) page 6, line 20-32 claims _____	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09836

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02065947	A	29-08-2002	DE	10107339 A1	05-09-2002	
			DE	10127011 A1	12-12-2002	
			DE	10127330 A1	12-12-2002	
			WO	02065947 A2	29-08-2002	
EP 0985413	A	15-03-2000	EP	0985413 A1	15-03-2000	
			WO	0007574 A1	17-02-2000	
			EP	1100479 A1	23-05-2001	
WO 0048606	A	24-08-2000	AU	3597300 A	04-09-2000	
			CA	2358925 A1	24-08-2000	
			EP	1152764 A1	14-11-2001	
			JP	2002537262 T	05-11-2002	
			WO	0048606 A1	24-08-2000	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09836

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61L31/16 A61L29/16 A61L27/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61L A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	WO 02 065947 A (VON OEPEN RANDOLF ;KUTTLER BERND (DE); JOMED GMBH (DE); LANG GERHA) 29. August 2002 (2002-08-29) Seite 4, Absätze 2,3 Seite 7, Absatz 5 Seite 15, Absatz 3 Seite 18, Absätze 2,4 Seite 19, Zeile 24 Seite 24, Zeile 28 Seite 25, Zeile 21 Seite 28, Zeile 10 Seite 29, Zeile 4-9 Ansprüche; Tabelle 10 -/-	1-34



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
29. Januar 2003	06/02/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlau 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/09836

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Beschriftung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 985 413 A (SCHIERHOLZ JOERG MICHAEL DR DR) 15. März 2000 (2000-03-15) Seite 3, Zeile 54 -Seite 4, Zeile 4 Seite 5, Zeile 43-47 Anspruch 10; Beispiel 1 -----	1-34
X	HERDEG, C. , OBERHOFF, M. , SIEGEL-AXEL, D. I.: "Paclitaxel: An anti-cancer agent for the prevention of restenosis ?" ZEITSCHRIFT FÜR KARDIOLOGIE, Bd. 89, Nr. 5, - Mai 2000 (2000-05) Seiten 390-397, XP001148139 Seite 390 Seite 391, Absatz 2 Seite 393, Absätze 2,3,5 Seite 395, Absatz 5 Seite 396, Absätze 1,3 -----	1-34
A	WO 00 48606 A (OXIGENE INC) 24. August 2000 (2000-08-24) Seite 6, Zeile 20-32 Ansprüche -----	1-34

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02065947	A	29-08-2002	DE	10107339 A1		05-09-2002
			DE	10127011 A1		12-12-2002
			DE	10127330 A1		12-12-2002
			WO	02065947 A2		29-08-2002
EP 0985413	A	15-03-2000	EP	0985413 A1		15-03-2000
			WO	0007574 A1		17-02-2000
			EP	1100479 A1		23-05-2001
WO 0048606	A	24-08-2000	AU	3597300 A		04-09-2000
			CA	2358925 A1		24-08-2000
			EP	1152764 A1		14-11-2001
			JP	2002537262 T		05-11-2002
			WO	0048606 A1		24-08-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)